

Plasticità del SNC*

SNC Plasticity

D. RIVA, C. VAGO, A. USILLA, C. TRECCANI, S. ESPOSITO, S. BULGHERONI

U.O. Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Milano

PAROLE CHIAVE. – Plasticità - Lesione cerebrale - Funzioni evolutive

KEY WORDS. – *Plasticity - Cerebral lesion - Developmental functions*

Summary

In this article, we deal with the issue of cerebral plasticity, which is the complex of molecular and structural mechanisms, interfaced with the experience, acting both in normality (divided in sensible and critical periods) and in pathological conditions, in favour of the recovery and functional reorganization after a cerebral lesion.

The functional systems don't recover in the same way: the motor system tends to shift in the contralateral while the sensory system tends to reorganize itself in the ipsilateral hemisphere. Language skills have more plastic reorganizational ability respect to other cognitive functions, to the detriment of the right hemisphere, if the lesion happens in very early age.

The environmental enrichment, that is ecologically more vivid, supports the reopening of the critical period and the re-modelling of the chromatin.

In this work, recent clinical and neuroimaging studies, about motor and neuro-sensory systems, higher psychic functions (verbal and non-verbal) re-organization, are reported. In conclusion, after an hemispheric lesion, the architectural and functional reorganization, can follow different patterns: complete shift in the contralateral hemisphere, complete reorganization in ipsilesional hemisphere and spread reorganization into both hemispheres.

An other important conclusion is that the cerebral plasticity, progressing continuously from birth to old age, can be improved by environmental enrich-

Le richieste di estratti vanno inviate a: dott.ssa Daria Riva, U.O. Neurologia dello Sviluppo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Via Celoria 11, 20133 Milano - Tel. 02 2394.2268 - Fax: 02 70635350 - E-mail: driva@istituto-besta.it

* Il tema è stato oggetto di una Lezione Magistrale al IV Corso di "Neuroriabilitazione del Bambino con Danno Cerebrale Precoce", organizzato dal "Gruppo Italiano Paralisi Cerebrale Infantile - GIPCI", e dalla Fondazione P. e L. Mariani. Sestri Levante, 14-16 Novembre 2007. (v. "Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva", n. 3, 2007, pag. 489).

ment up to chromatin remodelling, proving that both rehabilitation and environmental solicitation play an essential rule to induce and model plasticity.

Plasticità del SNC

Il termine plasticità, dal greco “*plastikos*” che significa “formare”, fa riferimento nella normalità alla capacità di imparare, ricordare e dimenticare, ma nella patologia alla capacità di riorganizzarsi e di recuperare funzioni perse o danneggiate dopo una lesione cerebrale. L’evoluzione stessa della specie umana si basa su questa capacità, che si traduce in un’adattabilità elevata ai cambiamenti anche estremi dell’ambiente. È noto che la plasticità è nei bambini molto più potente che negli adulti, e che tale potenza è rappresentata dal più rapido apprendimento di lingue, sport, ecc., ma anche dalla capacità di recuperare dopo lesioni cerebrali anche molto estese, come l’emisferectomia o asportazione di lobi e di strutture cerebrali⁸⁴¹.

Poiché i meccanismi che sottendono la plasticità normale sono complessi, è altrettanto evidente che la stessa complessità attiene anche il recupero. I fattori influenzanti sono molteplici e comprendono l’età, la genetica costituzionale individuale, l’ambiente nella sua complessità, la motivazione ed infine l’attenzione dedicata all’attività in questione, il tutto modulato dall’esperienza e dalla sua intensità. I meccanismi inerenti la plasticità hanno raggiunto complessità meravigliose e si sono raffinati nel corso di milioni di anni.

Nella normale maturazione del cervello, i cambiamenti complessi inerenti la plasticità sono di tipo anatomico, molecolare e strutturale.

I meccanismi coinvolti sono il cambiamento dell’eccitabilità neuronale e del balance fra eccitazione ed inibizione, i meccanismi di *long-term potentiation* e *long-term depression*, che se esercitati per lungo tempo conducono anche ad un cambio ed un rimodellamento della cromatina, il tutto con lo scopo *sempre* di produrre l’adattamento comportamentale migliore possibile. Ma la cosa straordinaria è rappresentata dal fatto che questo modellamento è flessibile e non finisce mai, poiché le connessioni neurali sono continuamente rimodellate dall’esperienza e dal ripetersi delle esperienze di ogni tipo. Anche il fattore temporale ha un senso poiché durante la fase di apprendimento le alterazioni ed i cambi delle connessioni sono rapide e transitorie, mentre una volta che l’apprendimento è diventato stabile ed automatico i cambi strutturali diventano permanenti sia in strutture corticali che sotto-corticali. Pascual-Leone et al.³² studiano l’eccitabilità della corteccia umana motoria durante lo sviluppo della conoscenza implicita ed esplicita di un task motorio calcolando i tempi di reazione ad una prova con risposta motoria, e trovano che i tempi di reazione tendono a diminuire con il progredire dell’esperienza e che alla stimolazione magnetica transcranica le mappe cerebrali motorie relative ai muscoli coinvolti nel task, diventano progressivamente più estese, finché viene acquisita una conoscenza esplicita, in seguito alla quale ritornano

delle loro dimensioni iniziali. Anche le proprietà elettrofisiologiche dei neuroni sensoriali nella corteccia adulta non sono immutabili, ma possono cambiare in risposta ad alterazioni/modificazioni degli input sensoriali, sia per manipolazione delle vie afferenti che per cambiamento dell'ambiente. Questa plasticità crea la premessa per un processamento altamente flessibile dell'informazione sensoriale, infatti la ripetizione di un task visivo somministrato a scimmie determina una stretta correlazione fra il miglioramento delle performance psicofisiche e l'aumento di sensitività del circuito sensoriale relativo⁵³.

La plasticità del SNC è massima in età evolutiva, ma costretta temporalmente nei periodi "sensibili" e "critici". Per periodi sensibili e critici si intendono i periodi entro i quali l'esperienza opera entro i constraints imposti dalla genetica per modellare i circuiti. Sono quindi periodi strategici, che guidano la strutturazione e la biochimica delle aree processatrici di determinate funzioni, in imprescindibile e necessaria collaborazione con la stimolazione ambientale, che agisce al massimo della modellazione in un contesto biologicamente più recettivo²⁴. Esiste comunque fra i tipi di periodi, un gradiente di importanza, dal momento che i periodi critici sono caratterizzati da una certa ineluttabilità, perché una volta trascorsi viene persa inesorabilmente la possibilità di un incontro meraviglioso e fondamentale fra genetica e stimolazione ambientale. Un periodo critico esemplare è rappresentato alla nascita dall'"imprinting": solo in quel preciso periodo viene individuata per sempre la figura di riferimento, da cui il cucciolo dipende per la sopravvivenza e per l'apprendimento di comportamenti di adattamento.

Un altro dato è rappresentato nell'infanzia dalla presenza di una plasticità crossmodale molto vivace: Bavelier e Neville⁶ evidenziano connessioni ridondanti fra aree visive ed uditive fra i 6 ed i 36 mesi. Roder et al.⁴² trovano che processi linguistici e localizzazioni di suoni attivano la corteccia visiva nei ciechi congeniti. Pascual-Leone e Torres³³ e Sadato et al.⁴³ evidenziano che la rappresentazione corticale senso-motoria del *reading finger* nei ciechi lettori di Braille è più espansa che nei vedenti, e questo è osservabile anche nei primati. Anche la musica scolpisce il cervello: Schlaug et al.⁴⁴ e Schmithorst e Wilke⁴⁵ trovano che la parte anteriore del Corpo Calloso fra regioni motorie frontali e corteccia premotoria per la coordinazione dell'attività bimanuale, è più larga nei musicisti che imparano a suonare prima dei 7 anni; Elbert et al.¹⁶ evidenziano nei suonatori di violino una rappresentazione corticale della mano sinistra molto più estesa della norma e più nei musicisti precoci, ed infine Pantev et al.^{30,31} trovano nei musicisti un'augmentata area uditiva.

Discutere della plasticità del cervello infantile dopo una lesione cerebrale significa entrare nel dibattito accesissimo che si incentra sulla dicotomia fra nature e nurture. Gli innativisti sostengono che tutto è regolato dalla natura e che non esistono quindi alternative ai constraint innati allo sviluppo cognitivo, mentre i nurturisti mettono in dubbio questa ineluttabilità a favore di un modellamento fortemente regolato dall'esperienza. Le teorie costruttiviste spiegano lo sviluppo cognitivo del bambino come l'acquisizione dei primi concetti senso-motori e poi

cognitivi attraverso la relazione e l'esperienza con il mondo pur seguendo nella direzione dettata da un programma genetico.

Un danno cerebrale provoca un temporaneo deragliamento dai processi di sviluppo, ma scatena altresì un tentativo innato ed intrinseco al sistema, di riparazione secondo due meccanismi: quello di "sparing" e quello di recupero.

In un bellissimo lavoro di Fisher et al.¹⁷ viene dimostrato, utilizzando il modello animale di una malattia neurodegenerativa del SNC, con conseguenti disturbi dell'apprendimento e della memoria, che un ambiente arricchito in termini di stimolazione, di libertà di movimento ed esplorazione, e di vivacità sociale, si correla con la modificazione della cromatina per un aumento dell'acetilazione dell'istone. L'aumento dell'acetilazione dell'istone ottenuto con l'utilizzo di inibitori della de-acetilazione provoca lo sprouting di dendriti ed un aumento delle sinapsi, a cui funzionalmente corrisponde il recupero delle capacità di apprendimento con implementazione dell'accesso della memoria a lungo termine.

Maffei ed il suo gruppo⁷ riprendono questo lavoro ed altri simili, per mettere in evidenza che Fisher dimostra, per la prima volta, che nel topo transgenico la metilazione dell'istone ristora le capacità di apprendimento e di memoria a lungo termine in un cervello degenerato, dopo che la perdita neuronale e dendritica è già avvenuta, ed in assenza di rigenerazione neuronale, riaffermando quindi che l'ambiente arricchito è un forte modulatore della plasticità sinaptica. Il fatto che l'ambiente arricchito ristori sia le nuove memorie che l'accesso alle vecchie, (come è noto sottese da circuiti neuronali diversi), dimostra che l'effetto dell'ambiente arricchito agisce diffusamente sia sull'ippocampo che sulle aree corticali. Gli effetti positivi dell'acetilazione dell'istone sulla plasticità legata alla memoria è già stata dimostrata sia in animali *wilde type*, che in modelli umani del ritardo mentale^{1 25 26}.

Queste osservazioni conducono al fatto che i deficit post lesionali non sono solo condizionati dalle variabili legate alle caratteristiche della lesione (sede e dimensioni) ed al tempo di acquisizione, ma anche dalle capacità organizzative ed adattive biologiche del cervello. Comunque rimane vera l'asserzione generale che i cervelli immaturi di tutte le specie, anche umani, possono sostenere estese lesioni cerebrali mostrando (ma non sempre) deficit funzionali meno gravi, rispetto a quelli riscontrabili in adulti con lesioni simili, proprio per il potenziale di riorganizzazione decisamente più alto del cervello infantile. I fattori che influenzano la plasticità sono l'età, le dimensioni della lesione, la sede, lo stato di maturazione del sistema al momento della lesione, l'integrità delle aree vicine e delle aree omologhe dell'emisfero contro-laterale, la presenza o meno di epilessia cronica e dell'assunzione di farmaci.

Relativamente alla variabile estensione della lesione non ci sono correlazioni consistenti fra dimensioni ed outcome, ma se la lesione è unilaterale la riorganizzazione funzionale è molto più potente, al contrario se è bilaterale, anche se asimmetrica, il recupero è minore. L'epilessia rappresenta sempre un fattore di rischio cognitivo molto importante se è cronica^{13 38}, e ad esordio precoce, poiché altera i

processi maturativi, in particolare della mielina nelle sedi in cui le anomalie epilettiche sono più intense²⁰. Quanto alla sede della lesione, poiché le aree/circuiti sono specializzate in età molto giovane, esistono deficit sede specifici rilevabili precocemente, e il coinvolgimento del talamo e delle strutture sotto-corticali peggiora sempre la sintomatologia, anche quella motoria. Le strutture sottocorticali se intatte ricevono sprouting collaterali delle proiezioni cortico-spinali nei processi riorganizzativi. Staudt et al.⁴⁶ dimostrano con studi di trattografia in quattro bambini emiplegici con estesa lesione periventricolare del 1° trimestre, che il sistema motorio si riorganizza nell'emisfero ipsilaterale alla lesione, mentre è preservata l'organizzazione senso motoria contro-laterale della mano. Guzzetta et al.¹⁹ studiando 12 pazienti con emiplegia, evidenziano tre scenari di riorganizzazione del sistema motorio (SM) e del sistema neurosensoriale (SNS): entrambi i sistemi si possono riorganizzare nell'emisfero ipsilaterale alla lesione, oppure la riorganizzazione può dissociarsi fra sistemi SM e SNS poiché (come dimostrato da Staudt et al.⁴⁶) il sistema SM si riorganizza controlateralmente e quello NS nell'emisfero ipsilesionale, ed infine vi può essere una riorganizzazione mista in cui è evidente che le funzioni motorie mostrano una riorganizzazione intermedia con fibre contro-laterali dall'emisfero affetto, associate a fibre che persistono come ipsilaterali dall'emisfero non danneggiato.

La riorganizzazione delle funzioni psichiche superiori dopo una lesione cerebrale è un capitolo di straordinaria importanza nell'ambito della neurologia infantile. Per capire appieno le modalità di recupero è opportuno ricordare alcuni aspetti di neurobiologia comportamentale del cervello infantile. Gli emisferi cerebrali sono specializzati molto precocemente a processare funzioni specifiche, all'interno degli emisferi aree/regioni processano funzioni specifiche ed all'interno di aree esiste una specificazione ancora più dedicata a processare funzioni o parti di funzioni. Questa specializzazione è operativa molto precocemente e risponde a variabili complesse, che si intersecano fra di loro e sono rappresentate dalla genetica (sia della specie che dell'individuo), che guida la specializzazione, e dell'ambiente che scolpisce il cervello con l'esperienza soprattutto nei periodi sensibili e critici.

Accanto a questo, la maturazione dei diversi circuiti/aree procede in tempi diversi ed alcune aree sono così fortemente interconnesse fra di loro, che la buona evoluzione funzionale e la corrispondente maturazione anatomica, dipende dalla reciproca integrità (un esempio è rappresentata dalle aree frontali e cerebellari¹²). Altro importante dato è che ogni emisfero mantiene nel tempo le capacità basiche per processare ogni tipo di funzione, anche se l'evoluzione porta ogni emisfero a specializzarsi in modo assai sofisticato solo per un certo spettro di funzioni, per un principio sia di specializzazione sia di economia. L'altro emisfero può tuttavia riattivare la specializzazione non di sua competenza, se necessario, dopo lesione nell'emisfero specializzato, e questa specializzazione può agire perché non più inibita dall'emisfero controlaterale.

I modelli animali possono fornire i principi di base sullo sviluppo cerebrale comportamentale e della loro riorganizzazione, ma come è evidente, forniscono

solo limitato inside sullo sviluppo delle funzioni psichiche superiori. Studi su popolazioni infantili, mostrano con evidenza che la traiettoria di sviluppo post-lesionale *non* è unica, dal momento che l'interazione fra fattori biologici molto specifici (anche patologici) e l'esperienza dell'individuo si intersecano in modo non generalizzabile.

Il paradigma delle lesioni focali pre e perinatali pone tuttavia alcune domande fondamentali: i deficit cognitivi sono visibili fin dallo sviluppo precoce? I pattern deficitari sono sede specifici e paragonabili a quelli dell'adulto? I deficit sono persistenti? Qual è la natura e timing del cambiamento e della riorganizzazione?

Per quanto attiene al linguaggio l'emisfero sinistro processa gli aspetti lessicali, gli aspetti grammaticali (fonologia-morfologia e linguaggio) con deficit di produzione secondari a lesioni dell'area di Broca e di comprensione dell'area di Wernicke, mentre l'emisfero destro processa gli aspetti lessicali, le funzioni pragmatiche (coesione discorso, regole colloquio, anafora e linguaggio non letterale)¹¹. Questi pattern sono consistenti in tutte le lingue ed anche in quella dei segni.

Studi cross-sectional in popolazioni di bambini con lesione cerebrale emisferica unilaterale^{2 3 4 15 29 36 37 39 40 51} hanno in modo consistente dimostrato che già in età precoce sono rilevabili deficit precoci, non sempre lato/specifici, più lievi che negli adulti, e giungono a conclusioni consistenti che sono: emisfero destro e sinistro processano deficit lessicali in entrata ed uscita, ma solo l'emisfero sinistro processa gli aspetti più complessi, come quelli morfo-sintattici; il recupero nel tempo è più a favore del linguaggio^{4 40} rispetto alle prove di tipo non verbale o spazio-configurazionale. In ogni lavoro viene comunque sottolineato come l'epilessia sia il fattore di rischio cognitivo predittivo più significativo²².

In un nostro lavoro in cui abbiamo testato la riorganizzazione funzionale del linguaggio in 16 bambini con lesione congenita unilaterale senza epilessia ad una prova funzionale, consistente nella somministrazione di sillabe in ascolto dicotico, abbiamo trovato che non basta una lesione estesa, ma è necessario il coinvolgimento del talamo (indipendentemente dalla neuropatologia della lesione), per indurre una riorganizzazione verso destra del linguaggio nei bambini con lesione congenita unilaterale¹⁰.

Studi longitudinali^{5 50} dimostrano nelle lesioni unilaterali un ritardo di acquisizione delle tappe principali del linguaggio, deficit lievi, ma spesso inconsistenti relativamente al lato ed alla correlazione con le sedi classiche di processamento del linguaggio. Diversamente dagli adulti, lesioni temporali posteriori sinistre non provocano deficit di comprensione di parole, ma ritardo nell'acquisizione del lessico, grammatica, e della complessità di frasi. A 5 anni l'aspetto più evidente è rappresentato dallo sviluppo linguistico ai limiti inferiori di norma, ma da una buona padronanza delle strutture basiche del linguaggio che sono simili a quelle dei coetanei⁵.

Studi di fMRI in bambini con lesione sinistra precoce associata ad epilessia focale intrattabile, localizzata vicino o distante o nelle aree del linguaggio, hanno dimostrato che ogni tipo di riorganizzazione è possibile: sia inter-emisferica con completo shift a destra, che intra-emisferica con riorganizzazione all'interno dell'emisfero sinistro²⁸.

In bambini con lesione sinistra Kadis et al.²³ trovano che il linguaggio invece di trasferirsi a destra si organizza in regioni anteriori o superiori rispetto all'area di Broca, riflettendo quindi una riorganizzazione intraemisferica con lo spostamento in avanti nel lobo frontale dell'area del linguaggio

Gli stessi pattern di riorganizzazione si osservano a studi di fMRI in bambini con lesioni periventricolari⁴⁷. Un dato di grande interesse, sia nei controlli sia nei pazienti, è rappresentato dal fatto che la massima attivazione è situata nel giro frontale inferiore, che include la classica area di Broca nei controlli e l'area omologa nei pazienti. Da queste, l'attivazione si estende in direzione posteriore e dorsale nella corteccia premotoria, e anteriormente nelle aree prefrontali⁴⁷.

Il trasferimento completo a destra o la rappresentazione bilaterale del linguaggio hanno un prezzo che viene pagato dall'emisfero destro. Avendo tempi di maturazione asimmetrici, più precoci per emisfero sinistro, in caso di lesione a sinistra, il processamento del linguaggio e delle abilità ad esso correlate può essere trasferito completamente o in parte nell'emisfero destro. Allorquando l'emisfero destro ha raggiunto la sua naturale maturazione è evidente che molti circuiti, in variabile misura, stanno processando abilità linguistiche con perdita di spazio neuronale per elaborare compiti non verbali. Questo effetto detto *crowding effect*, cioè effetto di sovrappollamento, esprime proprio questo concetto^{18 49}. Questa evidenza era già chiara nell'epoca pre-fMRI, in quanto i bambini con lesione congenita o precoce unilaterale sinistra, mostravano non solo una caduta nelle prove verbali di competenza emisferica sinistra, ma anche spesso in misura maggiore, una caduta nei compiti spazio-configurazionale, di competenza dell'emisfero destro⁴⁰.

In un recente lavoro Lidzba et al.²⁷ studiano 13 soggetti con lesione sinistra precoce (3 infarti, 10 Leucomalacie Periventricolari), dai 16 ai 27 anni, confrontandoli con 30 controlli appaiati per età, sesso, e QI verbale.

I deficit visuo-spaziali in pazienti con lesione emisferica sinistra precoce sono una conseguenza dell'organizzazione emisferica destra del linguaggio indotta dalla lesione, a conferma della *crowding hypothesis*⁴⁹. I pazienti con rappresentazione destra del linguaggio hanno funzioni visuo-spaziali compromesse, non solo rispetto ai controlli, ma anche ai pazienti con lateralizzazione del linguaggio bilaterale o sinistro. I risultati ai compiti visuo-spaziali correlano sia con l'indice di lateralizzazione del linguaggio valutato usando fMRI, sia con l'estensione della lesione, confermando quindi lo shift più o meno importante del processamento del linguaggio nell'emisfero destro.

Un altro dato evolutivo interessante è rappresentato dal fatto che questo pattern di caduta delle prove non verbali più significativo di quelle verbali dopo

lesione sinistra, è molto evidente dopo lesioni precoci, proprio in concomitanza alla maggiore immaturità dell'emisfero destro, ma tende a ridursi in relazione alla progressiva specializzazione dell'emisfero destro e quindi della sua indisponibilità a ricevere il linguaggio per arrivare al pattern adulto che vede cadute selettive nelle proprie abilità emisfero specifiche ³⁷.

Le lesioni emisferiche destre producono invece deficit più simili a quelle degli adulti, già in età più precoci, ancora una volta proprio in relazione ai diversi gradienti di asimmetria durante le fasi di sviluppo: è evidente che l'immaturità dell'emisfero destro favorisca uno shift a destra, che non è possibile allorquando una lesione è a destra, perché l'emisfero sinistro si è specializzato più precocemente.

Tuttavia il problema non è così semplice poiché anche nel riconoscimento di stimoli spazio-configurazionali, si devono distinguere diversi livelli di analisi. Un primo esempio è rappresentato dalla distinzione di processamento dell'aspetto locale della struttura visiva e quello più globale. Studi negli adulti con stroke hanno dimostrato che soggetti con lesione sinistra hanno difficoltà a riprodurre gli aspetti locali (dettagli), mentre quelli con lesione destra hanno difficoltà a riprodurre gli aspetti globali di stimoli gerarchici ¹⁴. Studi longitudinali nei bambini con lesione destra o sinistra confrontati con controlli appaiati per QI, hanno dimostrato che bambini con lesione destra hanno, come gli adulti, difficoltà a riprodurre il livello globale, ma non quello locale dello stimolo gerarchico, mentre i lesi sinistri hanno difficoltà a riprodurre gli aspetti sia locali che globali. Studi di Risonanza Funzionale in due adolescenti con lesioni focali prenatali hanno dimostrato attivazione per entrambi i livelli (locale e globale) dello stimolo, solo dell'emisfero sano, contrariamente ai controlli che dimostravano attivazioni emisferico-specifiche a seconda del livello locale o globale ⁴⁸.

La complessità del processamento spaziale è tuttavia ancora più articolata poiché lo stimolo visivo in una condizione non sperimentale è caratterizzato da molte connotazioni che sono quelle fisiche, ma anche quelle della sua collocazione spaziale, del nome che gli si deve dare, delle modalità per raggiungerlo ecc. La complessità di tutto ciò, non può chiaramente essere processata da un'unica area, ma da network complessi e distribuiti fra più regioni dei due emisferi, in questo caso dalle vie visive striate ed extra-striate ⁹.

Anche se il modello delle due vie è in continuo rimodellamento, possiamo per semplicità descriverlo in due estesi sistemi. La via dorsale (via del *where* o del *how*) comprende lobi occipito-parietale inferiori ed elabora gli attributi spaziali degli stimoli, la funzione di detezione e processamento del movimento, la localizzazione e la direzione dell'oggetto nello spazio. Una sua lesione o mal funzionamento provoca agnosia visuomotoria, atassia ottica e *misreaching* ³⁴. La via dorsale è sede della rappresentazione pragmatica centrata sull'oggetto ⁵².

La via ventrale (o via del *what*) coinvolge i lobi occipito-temporali inferiori ed è deputata all'analisi delle informazioni relative alla forma, colore, orientamento e texture. La sommatoria e l'integrazione di questi processamenti ha come denominatore comune la funzione di riconoscimento dell'oggetto. Il malfunzio-

namento di questo network causa agnosia visiva e disturbi della rappresentazione iconica centrata sull'oggetto.

In sintesi possiamo dire che la plasticità delle funzioni psichiche superiori è estremamente complessa, poiché se è vero che circuiti specializzati più dedicati al linguaggio sono siti nell'emisfero sinistro è anche vero che aspetti prosodici e pragmatici sono processati principalmente nell'emisfero destro. Oltre a questo abbiamo detto come il processamento delle abilità visuo-spaziali sia di competenza di reti distribuite. Questo significa che riparare una lesione vuol dire reintegrare il network e rifarlo funzionare nella sua formidabile complessità.

A questo punto è giusto ricordare che una delle variabili che più limitano il ripristino di una lesione è l'epilessia cronica. Innanzitutto poiché l'attività epilettica focale di per sé induce riorganizzazioni funzionali intraemisferiche ed interemisferiche, esattamente come una lesione focale discreta. Inoltre anche l'attività epilettica se agisce in periodi critici e sensibili altera in modo irreversibile l'architettura del sistema in cui agisce, ed infine l'età di esordio precoce, in particolare nel primo anno di vita, provoca alterazioni permanenti della sostanza bianca e quindi della connettività e della circolazione dell'informazione²¹.

In conclusione, la plasticità è un complesso di meccanismi molecolari e strutturali che agiscono sia nello sviluppo naturale dalla nascita alla vecchiaia, sia nella riparazione di lesioni e degenerazione, con modalità riorganizzative diverse a seconda dei sistemi funzionali coinvolti. Esiste l'evidenza, in modelli animali, che l'ambiente arricchito (inteso ecologicamente) sia in grado di favorire la riorganizzazione di funzioni complesse e di riaprire periodi critici. Questa evidenza traslata nella riabilitazione e nella sollecitazione ambientale costituisce la conferma che i processi riabilitativi siano forti induttori e modellatori della plasticità.

Riassunto

In questo testo viene affrontato il grande tema della plasticità cerebrale. La plasticità è il complesso di meccanismi molecolari e strutturali, interfacciati in modo imprescindibile con l'esperienza, che agisce sia nella normalità, (ritmata da periodi sensibili e critici), che nella patologia, per il recupero e la riorganizzazione funzionale dopo lesione cerebrale.

I sistemi funzionali non recuperano allo stesso modo: il sistema motorio tende a shiftare nell'emisfero contro laterale, quello sensitivo a riorganizzarsi in quello ipsilesionale. Il linguaggio ha capacità riorganizzative più plastiche rispetto ad altre funzioni, a spese dell'emisfero destro se la lesione è molto precoce. L'ambiente arricchito, inteso come ecologicamente più vivace, favorisce la riapertura di periodi critici ed il rimodellamento della cromatina.

Sono qui illustrati gli studi clinici e quelli più recenti con tecniche di neuro immagine, relativi alla riorganizzazione dei sistemi motori e neurosensoriali, ma

anche delle funzioni psichiche superiori sia verbali che non verbali, dopo lesione cerebrale. Questi studi portano alla conclusione che la riorganizzazione neuronale e quindi funzionale dopo una lesione emisferica, può esprimersi secondo tutti i pattern possibili: trasferimento completo nell'emisfero controlaterale, riorganizzazione interamente nell'emisfero ipsilesionale, ed infine riorganizzazione distribuita fra i due emisferi.

Un'altra conclusione importante è che la plasticità neuronale, che è continuamente e naturalmente in fieri dalla nascita alla vecchiaia, può essere ripristinata dall'"ambiente arricchito" fino al rimodellamento della cromatina, dando quindi evidenza che la riabilitazione e la sollecitazione ambientale siano forti induttori e modellatori della plasticità.

Bibliografia

- ¹ Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel et al. *Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration*. Neuron 2004;42:947-59.
- ² Aram DM. *Language sequelae of unilateral brain lesion in children*. In: Plum F. *Language, communication and the brain*. New York: ARNMD Series Raven Press 1988, pp. 171-197.
- ³ Aram DM, Eisele JA. *Limits to a left hemisphere explanation for specific language impairment*. J Speech Hear Res 1994;37:824-30.
- ⁴ Aram DM, Whitaker HA. *Cognitive sequelae of unilateral lesion acquired in early childhood*. In: Molfese DL, Segalowitz S. *The developmental implication of brain lateralization*. New York: Guilford Press 1988, pp. 417-436.
- ⁵ Bates E, Reilly J, Wulfeck B, Dronkers N, Opie M, Fenson J, et al. *Differential effects of unilateral lesions on language production in children and adults*. Brain Lang 2001;79:223-65.
- ⁶ Bavelier D, Neville HJ. *Cross-modal plasticity: where and how?* Nat Rev Neurosci 2002;3:443-52.
- ⁷ Berardi N, Braschi C, Capsoni S, Cattaneo A, Maffei L. *Environmental enrichment delays the onset of memory deficits and reduces neuropathological hallmarks in a mouse model of Alzheimer-like neurodegeneration*. J Alzheimer Dis 2007;11:359-70.
- ⁸ Boatman D, Freema J, Vining E, Pulsifer M, Miglioretti D, Minhan R, et al. *Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures*. Ann Neurol 1999;46:579-86.
- ⁹ Braddick OJ, O'Brien JM, Wattam-Bell J, Atkinson J, Hartley T, Turner R. *Brain areas sensitive to coherent visual motion*. Perception 2001;30:61-72.
- ¹⁰ Bulgheroni S, Nichelli F, Erbetta A, Bagnasco I, Riva D. *Verbal dichotic listening and manual performance in children with congenital unilateral brain lesions*. Neuropsychology 2004;18:748-55.
- ¹¹ Cappa S, Vignolo LA. *Le basi neurologiche del linguaggio*. In: Denes G, Pizzamiglio I. *Manuale di neuropsicologia. Normalità e patologia dei processi cognitivi*. Bologna: Zanichelli 1996, pp. 211-38.
- ¹² Chiesiowski KT, Harris RJ, Hart BL, Pabst HF. *Cerebellar hypoplasia and frontal lobe cognitive deficits in disorders of early childhood*. Neuropsychologia 1997;35:643-55.
- ¹³ Cormack F, Cross JH, Isaacs E, Harkness W, Wright I, Varga-Khandem F, et al. *The development of intellectual abilities in paediatric temporal lobe epilepsy*. Epilepsia 2007;48:201-4.
- ¹⁴ Delis DC, Robertson LC, Efron R. *Hemispheric specialization of memory for visual hierarchical stimuli*. Neuropsychologia 1986;24:205-14.
- ¹⁵ Eisele JA, Lust B, Aram DM. *Presupposition and implication of truth: linguistic deficits following early brain lesions*. Brain Lang 1998;15:376-94.
- ¹⁶ Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. *Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players*. Science 1995;270:305-7.

- 17 Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbin M, Tsai L. *Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling.* Nature 2007;447:178-83.
- 18 Gazzaniga MS, Sperry RW. *Language after section of the cerebral commissures.* Brain 1967;90:131-48.
- 19 Guzzetta A, Bonanni P, Biagi L, Tosetti M, Montanaro D, Guerrini R, et al. *Reorganization of the somatosensory system after early brain damage.* Clin Neurophysiol 2007;118:1110-21.
- 20 Herman ST. *Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis.* Neurology 2002;59:S21-26.
- 21 Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Rutecki P, Sheth R, Ruggles K, et al. *The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function.* Epilepsia 2002;43:1062-71.
- 22 Isaacs E, Christie D, Vargha-Khadem F, Mishkin M. *Effects of hemispheric side of injury, age at injury, and presence of seizure disorder on functional ear and hand asymmetries in hemiplegic children.* Neuropsychologia 1996;34:127-37.
- 23 Kadis DS, Iida K, Kerr EN, Logan WJ, McAndrews MP, Ochi A, et al. *Intrahemispheric reorganization of language in children with medically intractable epilepsy of the left hemisphere.* J Int Neuropsychol Soc 2007;13:505-16.
- 24 Knudsen EI. *Sensitive periods in the development of the brain and behavior.* J Cogn Neurosci 2004;16:1412-25.
- 25 Korzus E, Rosenfeld MG, Mayford M. *CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation.* Neuron 2004;42:961-72.
- 26 Levenson JM, Sweatt JD. *Epigenetic mechanism in memory formation.* Nat Rev Neurosci 2005;6:108-18.
- 27 Lidzba K, Staudt M, Wilke M, Krageloh-Mann I. *Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization?* Neuropsychologia 2006;44:1088-94.
- 28 Liegeois F, Connelly A, Cross JH, Boyd SG, Gadian DG, Vargha-Khadem F, et al. *Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study.* Brain 2004;127:1229-36.
- 29 Muter V, Taylor S, Vargha-Khadem F. *A longitudinal study of early intellectual development in hemiplegic children.* Neuropsychologia 1997;35:289-98.
- 30 Pantev C, Engelien A, Candia V, Elbert T. *Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice.* Ann N Y Acad Sci 2001;930:300-14.
- 31 Pantev C, Oostenveld R, Engelien A, Ross B, Roberts LE, Hoke M. *Increased auditory cortical representation in musicians.* Nature 1998;392:811-4.
- 32 Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. *Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge.* Science 1994;263:1287-9.
- 33 Pascual-Leone A, Torres F. *Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers.* Brain 1993;116:39-52.
- 34 Pisella L, Binkofski F, Lasek K, Toni I, Rossetti Y. *No double-dissociation between optic ataxia and visual agnosia: multiple sub-streams for multiple visuo-manual integrations.* Neuropsychologia 2006;44:2734-48.
- 35 Pizzorusso T, Berardi N, Maffei L. *A richness that cures.* Neuron 2007;54:508-10.
- 36 Riva D, Cazzaniga L. *Late effects of unilateral lesions sustained before and after age one.* Neuropsychologia 1986;24:423-8.
- 37 Riva D, Cazzaniga L, Pantaleoni C, Milani N, Fedrizzi E. *Acute hemiplegia in childhood: the neuropsychological prognosis.* J Pediatr Neurosci 1986;4:239-40.
- 38 Riva D, Saletti V, Nichelli F, Bulgheroni S. *Neuropsychologic effects of frontal lobe epilepsy in children.* J Child Neurol 2002;17:661-7.
- 39 Riva D, Pantaleoni C, Milani N. *Early Hemispheric damage: effects on intelligence, language and spatial abilities in children.* J Clin Exp Neuropsychol 1987;9:257.

- ⁴⁰ Riva D, Pantaleoni C, Milani N, Devoti M. *Late sequelae of right versus left hemispheric lesions*. In: Pavao Martins I, Castro-Caldas A, Van Dongen HR, Van Hout A. *Acquired aphasia in children*. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher 1990, pp. 213-224.
- ⁴¹ Riva D, Pantaleoni C, Milani N, Fedrizzi E. *La Neuropsicologia delle lesioni congenite*. *Giorn Neuropsich Età Evol* 1988;3:241-7.
- ⁴² Roder B, Stock O, Bien S, Neville H, Rosler F. *Speech processing activates visual cortex in congenitally blind humans*. *Eur J Neurosci* 2002;16:930-6.
- ⁴³ Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Deiber MP, Ibanez V, Hallett M. *Neural networks for Braille reading by the blind*. *Brain* 1998;121:1213-29.
- ⁴⁴ Schlaug G, Jancke L, Huang Y, Staiger JF, Steinmetz H. *Increased corpus callosum size in musicians*. *Neuropsychologia* 1995;33:1047-55.
- ⁴⁵ Schmithorst VJ, Wilke M. *Differences in white matter architecture between musicians and non-musicians: a diffusion tensor imaging study*. *Neurosci Lett* 2002;321:57-60.
- ⁴⁶ Staudt M, Braun C, Gerloff C, Erb M, Grodd W, Krageloh-Mann I. *Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions*. *Neurology* 2006;67:522-5.
- ⁴⁷ Staudt M, Grodd W, Niemann G, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann, I. *Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech*. *Neurology* 2001;57:122-5.
- ⁴⁸ Stiles J, Moses P, Roe K, Akshoomoff NA, Trauner D, Hesselink J, et al. *Alternative brain organization after prenatal cerebral injury: convergent fMRI and cognitive data*. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:604-22.
- ⁴⁹ Teuber HL. *Functional recovery after lesions of the nervous system. II. Recovery of function after lesions of the central nervous system: history and prospects*. *Neurosci Res Program Bull* 1974;12:197-211.
- ⁵⁰ Thal DJ, Marchman V, Stiles J, Aram D, Trauner D, Nass R, et al. *Early lexical development in children with focal brain injury*. *Brain Lang* 1991;40:491-527.
- ⁵¹ Vargha-Khadem F, O'Gorman AM, Watters GV. *Aphasia and handedness in relation to emispheric side, age at injury and severity of cerebral lesion during childhood*. *Brain* 1985;108:677-96.
- ⁵² Westwood DA, Danckert J, Servos P, Goodale MA. *Grasping two-dimensional images and three-dimensional objects in visual-form agnosia*. *Exp Brain Res* 2002;144:262-7.
- ⁵³ Zohary E, Celebrini S, Britten HK, Newsome WT. *Neuronal plasticity that underlies improvement in perceptual performance*. *Science* 1994;263:1289-92.